

XX Congresso de Pneumologia

Textos

Encarnação Teixeira

Factores de prognóstico no cancro do pulmão: Interesse clínico

Resumo

O cancro do pulmão, em particular o carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC), permanece a principal causa de morte por neoplasia em todo o mundo, com taxas de sobrevivência < 15% aos 5 anos.

Determinar os factores de prognóstico que influenciam a resposta à terapêutica e a sobrevivência em termos individuais não é tarefa fácil, devido à heterogeneidade tumoral. A sua identificação é útil na selecção do tratamento, desenho dos ensaios clínicos e interpretação dos resultados.

Vários estudos têm identificado factores clínicos, laboratoriais e moleculares, mas por prováveis diferenças na metodologia, existem numerosas discrepâncias entre eles, por vezes com resultados contraditórios.

Para além do estadiamento e *performance status*, poucos têm sido aceites como úteis factores de prognóstico. Na prática clínica, a utilização de um nomograma preditivo da sobrevivência, com factores clínicos pré-tratamento, pode ajudar o médico e o doente na decisão terapêutica.

Abstract

Lung cancer, and in particular non small-cell lung cancer (NSCLC), remains the leading cause of cancer death throughout the world, with five years survival < 15%. To determine individual prognostic factors that will influence response to chemotherapy and survival is not easy due to tumour heterogeneity.

Many studies identify clinical, laboratorial and molecular factors, but probably due to differences in the methodology, there are many discrepancies, sometimes with opposite results.

Nevertheless, relatively few prognostic factors such staging and Performance Status have been accepted as useful.

In clinical practice, using a nomogram to predict survival with pre-treatment clinical factors could help clinicians and patients in clinical decision making.

Genetic markers can be used to identify subgroup of patients that will have no response to chemotherapy. We know that patients with high ERCC1 levels do not respond to cisplatin-based chemotherapy, therefore we are able to avoid the lost of time, costs and toxicity.

The knowing in accordance with the patient and tu-

Os marcadores genéticos também são usados para identificar subgrupos de doentes que podem não ter resposta à quimioterapia. Sabendo-se que doentes com níveis elevados de ERCC1 não respondem ao *cisplatinum*, pode-se evitar perdas de tempo, custos e toxicidade. A utilização de terapêuticas específicas de acordo com o perfil genético do doente e do tumor podem alterar o prognóstico.

Os marcadores moleculares necessitam de ser validados, para testar a sua utilidade clínica.

Palavras-chave: Cancro do pulmão, factores de prognóstico, marcadores moleculares.

Our genetic profile could be useful not only for prognosis but for treatment.

Molecular markers need to be validated in order to test its clinical utility.

Key words: Lung cancer, prognostic factors, molecular markers.

Introdução

Apesar dos esforços para melhorar a detecção precoce e o tratamento dos doentes com cancro do pulmão, a sobrevivência aos 5 anos permanece < 15%. Este mau prognóstico é atribuído a vários factores, incluindo a alta percentagem de doentes diagnosticados em estádios avançados devido à relativa falta de sintomas clínicos na fase precoce, à falta de rastreios e modalidades para detecção precoce e à agressividade biológica, associados à incapacidade de curar os doentes com doença avançada/metastizada.

Depois de estabelecer o diagnóstico, é desejável determinar a provável evolução clínica e sobrevivência¹².

Tanto os **factores de prognóstico**, que estão relacionados com as características do doente e do tumor afectando a sobrevivência, como os **factores predictivos** de resposta, cujas variáveis prevêm a resposta com o objectivo de seleccionar uma terapêutica específica, são importantes para a escolha do melhor tratamento.

O cancro do pulmão é um grupo de entidades clínicas heterogéneas que partilham a origem celular e molecular, mas com

diferentes comportamentos clínicos e por isso diferente prognóstico⁶. É habitualmente classificado em duas grandes categorias baseadas na sua biologia, terapêutica e prognóstico: carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) e carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC).

Apesar da heterogeneidade das manifestações clínicas, o prognóstico para uma **população de doentes** com cancro do pulmão é consideravelmente previsível. Normalmente, considera-se que os doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio avançado têm uma sobrevivência mediana de 8 a 9 meses e a 1 ano de cerca 35%. Na realidade, contudo, a sobrevivência varia significativamente entre os indivíduos, com alguns doentes sobrevivendo anos e outros sucumbindo da sua doença em poucos meses¹⁸.

Determinar o **prognóstico individual** de um doente com cancro do pulmão não é fácil. Vários factores, incluindo diferenças no comportamento biológico tumoral, podem contribuir para esta heterogeneidade.

Esta variedade na apresentação clínica e potencial progressão está relacionada com as múltiplas manifestações do tumor primário, os locais de envolvimento metastático e as síndromas paraneoplásicas.

Vários estudos têm tentado identificar marcadores clínicos, laboratoriais e moleculares que possam ser úteis na distinção de subgrupos de doentes com cancro do pulmão, de maneira a permitir benefícios da estratificação prognóstica, incluindo melhor decisão médica, desenho e análise de protocolos de investigação mais apropriados e melhor desenvolvimento das políticas de saúde⁶.

Factores clínicos

Durante as últimas décadas vários factores clínicos foram investigados com o objectivo de prever o prognóstico dos doentes com CPNPC. Baseados nos dados de mais de 5000 doentes inoperáveis que entraram em protocolos durante 1960 a 1970, os *Veterans Administration Lung Group* concluíram que os três mais importantes factores de prognóstico para a sobrevivência eram o **performance status**, **extensão da doença** e **perda de peso**¹⁸. Na investigação da literatura de 1990 a 2001 foram identificados 887 publicações que documentam 169 factores de prognóstico clínicos, laboratoriais e moleculares nos doentes com CPNPC em diferentes estádios. Estes factores são extremamente heterogêneos devido à variação da população estudada, regimes de tratamento, técnicas de laboratório, objectivos dos estudos e métodos estatísticos usados nas análises. São de considerar as variações na qualidade da investigação, falta de validação e reprodutibilidade dos achados. Por isso, muitos marcadores de prognóstico não são aceites na prática clínica. Em 1996, o consenso da *International Association for the Study of Lung Cancer* identificou três factores de prognóstico **definitivos** no CPNPC: O estadiamento TNM, PS e perda de peso e vários factores **possíveis**, como o sexo, idade, histologia, desidrogenase láctica, albumina, hemoglobina, contagem de plaquetas e glóbulos brancos, e factores biológicos.

Em 2003 as recomendações da ASCO sugerem que o estágio e o PS permanecem os principais factores de prognóstico, enquanto a perda de peso, sexo, LDH e presença de metástases ósseas e hepáticas são também importantes¹⁸. O impacto do subtipo histológico na sobrevivência tem

sido referido⁸, mas não confirmado³⁰.

Dois grupos cooperativos americanos e um europeu analisaram retrospectivamente os resultados de vários ensaios clínicos para identificar um modelo preditivo de sobrevivência ou subgrupos de prognóstico.

A primeira análise efectuada pelo grupo ECOG e publicada em meados da década de 80 por Finkelstein foi baseada em resultados de dois estudos randomizados de fase III. Dos 893 doentes avaliados com CPNPC metastizado e tratados com vários esquemas de quimioterapia, apenas 4% sobreviveram mais de 2 anos. da análise multivariada de 36 factores, 8 foram associados a resultados favoráveis: PS 0, ausência de metastização óssea, sexo feminino, sem perda de peso, ausência de metastização subcutânea, histologia não de grandes células, sem dor no ombro ou braço e sem metastização hepática. Nos que sobreviveram mais de 1 ano, foram identificados 3 factores: sexo feminino, sem metástases subcutâneas, e PS 0.

No segundo estudo (SWOG), foram analisados 2531 doentes com CPNPC avançado incluídos em 5 estudos de fase III e 8 de fase II de 1974 a 1988. Na análise multivariada, foram encontrados 4 factores preditivos de melhor sobrevivência: PS 0/1, terapêutica baseada em *cisplatinum*, sexo feminino e idade avançada (≥ 70 anos).

O *European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) analisou os resultados de 1052 doentes com CPNPC incluídos em 3 estudos de fase III e 4 de fase II efectuados entre 1980 e 1991. Na análise multivariada, identificaram 8 factores negativos: doença metastática, PS ≤ 70 , leucocitose, metástases cutâneas, hipercalcemia, idade > 60 anos, contagem anormal dos neutrófilos e sexo masculino. Os dois melhores factores predi-

tivos de longa sobrevida (≥ 2 anos) foram a doença não metastatizada e a resposta à quimioterapia.

De 1993 a 1999, o grupo ECOG analisou os resultados de 1436 doentes com CPNPC com doença avançada tratados com esquema baseado em *platinum* e um fármaco de 3^a geração, incluídos em 2 estudos de fase III. Na análise multivariada foram considerados 6 factores independentes de mau prognóstico: metástases subcutâneas, baixo PS, perda de apetite, metástases hepáticas, ≥ 4 locais de metastização e sem cirurgia prévia¹⁸.

Os 4 trabalhos têm as suas limitações, visto que são análises retrospectivas baseadas em estudos constituídos por populações heterogéneas.

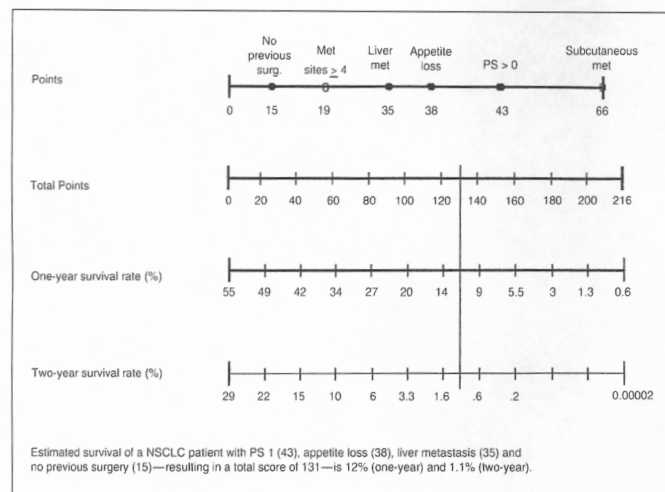
O *performance status* foi validado em todas as análises como o mais significativo factor preditivo de sobrevivência nos doentes com cancro do pulmão. As características referentes a perda de peso, idade, sexo e tipo histológico não tiveram o mesmo significado prognóstico em todos os estudos.

O grupo ECOG na análise efectuada em 2004 usou o método de regressão de Cox para construir um nomograma baseado em 6 factores de prognóstico pré-tratamento (Quadro I).

A cada marcador negativo foi dado um *score*, implicando sobrevivência: metástases subcutâneas=66; diminuição do PS=43; perda de apetite=38; metástases hepáticas=35; ≥ 4 locais de metástases=19; sem cirurgia prévia=15. Um alto *score* implica pior prognóstico.

A sobrevivência de um doente a 1 e 2 anos pode ser estimada juntando todos os pontos correspondentes aos factores de prognóstico negativos numa escala total de pontos e

Quadro I - Nomograma prognóstico



JCO 23, 2005

traçando uma linha perpendicular. O Quadro I ilustra um exemplo de um doente com PS 1⁴³, perda de apetite³⁸, metástases hepáticas³⁵ e sem cirurgia prévia¹⁵. O total de 131 pontos corresponde a uma sobrevivência estimada a 1 e 2 anos de 12% e 1,1%, respectivamente¹⁸.

Este modelo pode ser útil não só na prática clínica para auxílio na decisão terapêutica, mas também na investigação para estratificar os doentes e planear estudos com subgrupos de doentes diferentes.

Factores laboratoriais

Marcadores tumorais séricos (MT) são definidos como substâncias produzidas pelas células tumorais, indicativas da sua presença, e libertadas na circulação sanguínea onde podem ser doseadas. Quando medidos seriadamente após o diagnóstico, podem ser importantes na avaliação da resposta à terapêutica e vigilância da recorrência tumoral. Muitos são avaliados como factores

de prognóstico, isoladamente, ou em combinação com outras variáveis histopatológicas, bioquímicas e clínicas⁹. Porque muitos estudos têm objectivos diferentes, nomeadamente o prognóstico, monitorização da resposta, etc., os resultados podem não ser concordantes. No cancro do pulmão a expressão dos biomarcadores séricos é variada e abundante. Os MT mais usados no CPNPC são, o CEA (*carcino-embryonic antigen*), CYFRA 21-1 (*cytokeratin 19 fragment*), e o TPA (*tissue polypeptide antigen*) e no CPCC, o NSE (*neuro-spe-*

cific enolase).

Concentrações elevadas de CEA podem ser encontradas em 30-70% dos doentes com cancro do pulmão^{9,20}. Valores elevados são particularmente comuns no adenocarcinoma, contudo podem existir em qualquer tipo histológico²⁰.

Estudos demonstram que as concentrações elevadas de CEA ocorrem mais frequentemente na doença avançada, embora as diferenças não sejam sempre estatisticamente significativas²⁰.

Os valores elevados de CEA pré-operatório têm sido associados a pior prognóstico, havendo autores que consideram controverso a cirurgia nos doentes com valores elevados de CEA, mesmo com estágio I clínico. Uma análise retrospectiva de 1502 com estágio I-c submetidos a cirurgia no *National Cancer Center Hospital*, de Tóquio, o grupo de doentes com valores elevados de CEA (50ng/ml) tiveram mais doença avançada no estágio-p e menor taxa de

sobrevivência aos 5 anos. No entanto, consideram que o valor elevado de CEA só por si não contra-indica a ressecção cirúrgica, visto que também tiveram longos sobreviventes neste grupo²¹.

Muitos estudos usando métodos univariados mostram uma relação significativa entre o CEA e o prognóstico, tanto no CPNPC como no CPPC, mas que não se confirma em análise multivariada.

Grandes quantidades de NSE têm sido detectadas em células neuroendócrinas e tumores neurogénicos. No CPPC os níveis séricos pré-tratamento estão elevados em 40-70% na doença limitada e 83-98% na doença extensa. A diminuição dos níveis até ao valor normal nos respondedores indica a sensibilidade do tumor à quimioterapia. A correlação entre os níveis de NSE e a sobrevivência foi encontrada apenas em análise univariada em alguns estudos⁹ e em análise multivariada noutros⁵.

O valor de NSE no CPNPC tem sido menos estudado, mas alguns autores consideram que tem um valor prognóstico de sobrevivência independente de outras variáveis, sugerindo a sua determinação em todos os doentes com CPNPC, pelo menos no diagnóstico⁹.

Nos doentes submetidos a quimioterapia, o CYFRA 21-1 tem um valor preditivo da resposta à terapêutica, com uma boa correlação em relação aos valores basais, nas remissões (↓) e progressão (↑)¹⁹.

No cancro do pulmão, o TPA tem uma sensibilidade de 51-85%, sem preferência por tipo histológico. Em 8 estudos revelou ser um efectivo indicador do prognóstico⁷.

Vários autores consideram que valores elevados de LDH estão relacionados com doença avançada e pior resposta à terapêutica tanto no CPNPC como no CPPC. Na

doença extensa, tem um valor prognóstico independente^{5,27}.

O valor anormal dos leucócitos, neutrófilos e plaquetas foi identificado como factor de mau prognóstico numa série de 1052 doentes com CPNPC avançado incluídos em 7 ensaios clínicos pelo grupo ELCWP^{3,30,43}. No CPPC, a contagem de glóbulos brancos também tem significado prognóstico^{5,27}.

A relação entre os níveis de hemoglobina e o prognóstico, sobretudo no CPPC, também tem sido defendida^{5,41}.

Factores biológicos e moleculares

Com o aumento da disponibilidade de sofisticada tecnologia molecular, têm emergido uma variedade de potenciais factores de prognóstico¹².

Até ao momento, um grande número de marcadores biológicos ou moleculares foram identificados como possíveis factores preditivos/prognóstico (Quadro II).

Todos devem ser validados em investigações sistemáticas de grande escala para testar a sua utilidade clínica¹⁰.

Há boas razões para antecipar que alguns destes marcadores entrarão na rotina, para definitivamente melhorar a classificação e estadiamento, por introdução do comportamento biológico do tumor. Além disso, as terapêuticas usuais podem ser aplicadas nessa base¹⁰.

O chamado estadiamento biológico-molecular ainda não pode ser incluído no estadiamento geral devido às diferenças na metodologia, contradições nas consequências prognósticas e por usar técnicas não acessíveis a todos⁴³.

As **mutações de K-ras** são observadas em 20-30% dos CPNPC, principalmente nos adenocarcinomas^{10,13,31}.

Quadro II – Factores de prognóstico preditivos

Prognostic/predictive relevance of molecular markers				
Molecular marker	Abnormalities	Frequency (%)		Influence
		NSCLC	SCLC	
K-ras	Mutation	30	-	Negative
p53	Mutation	50-70	75-90	Negative
	Overexpression			(meta-analysis)
	Deletion			
Rb	Deletion	20-30	90	Possible
erbB1/EGFR	Overexpression	60	-	Negative
erbB2/HER-2/Neu	Overexpression	20-30	-	Negative
bcl-2	Overexpression	20-30	75-90	Possible
p16 ink4a	Inactivation	60	?	Possible
Cyclins	Overexpression	?	?	Possible
p27	Reduced expression	50-80	?	Negative
MGMT	Hypermethylation	?	?	Possible
RAR β	Hypermethylation	40	70	Possible

Lung Cancer, 45, 2004

O seu papel prognóstico ainda é controverso, podendo não ter influência na sobrevivência em estádios avançados³⁸. No entanto, a presença de mutação *K-ras* em doentes operados demonstrou maior risco de recidiva e menor sobrevivência em alguns estudos^{10,13,31} (Fig. 1).

Uma meta-análise concluiu que as mutações *ras* estão associadas a pior sobrevivência, mas os autores sublinham que os estudos analisados são heterogéneos, necessitando de validação¹⁰.

As alterações do gene supressor tumoral **p53** são das mais comuns no cancro do pulmão. Pode haver mutação, deleção ou sobre-expressão.

Há estudos com resultados contraditórios no que se refere ao impacto da expressão da oncoproteína **p53** na sobrevivência²⁴ (Quadro III).

Enquanto uns consideram que a expressão de **p53** está associada a um prognóstico

favorável, outros sugerem um mau prognóstico²⁴.

Duas meta-análises sobre o papel prognóstico de **p53** referem maior sobrevivência dos doentes com CPNPC cujos tumores têm sobreexpressão ou mutação de **p53**^{24,29,43}.

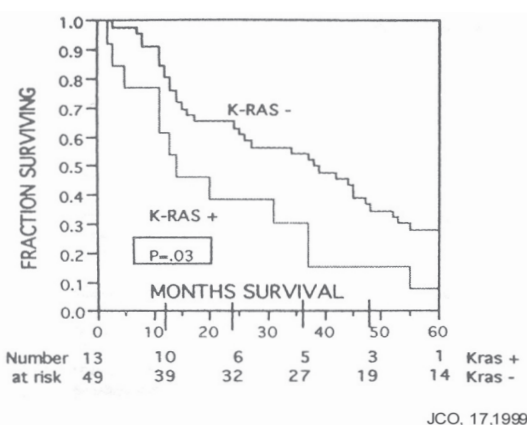


Fig. 1 – Sobrevida nos estádios II com e sem mutação *K-ras*

Quadro III – Sumário do valor prognóstico da expressão de p53 em doentes com CPNPC

Autor	Estádio	N.º doentes	Casos positivos (%)	Grupo com > sobrevida	p*
Quinlan, 1992	I, H	114	42	p53-negativo	< .001
McLaren, 1992	NRT	125	54	Indiferente	> .1
Brambilla, 1993	I-IV	60	50	Indiferente	.305
Carbone, 1993	NRT	74	55	p53-negativo	.057
Morkve, 1993	I-IIIb	112	77	Indiferente	.16
Ebina, 1994	I-IIIa	63	17	p53-negativo	.003
Passlik, 1994	I,II	34	53	p53-positivo	.004
Xu, 1994	I,II	101	38	p53-negativo	.006
Lee, 1995	I,III	156	31	p53-positivo	< .001

JCO, 13, 1995

A exacta influência das alterações de p53 na estratégia das diferentes terapêuticas e prognóstico permanece por definir e necessita de investigação clínica para validação final^{11,29}.

Rb, o gene do retinoblastoma, está envolvido no controlo do ciclo celular. No CPNPC a inactivação do gene é encontrada em 20-30% dos casos.

O **p16** é um gene supressor tumoral que interfere com a função do Rb. A inactivação de p16 causada por mutação origina uma fosforilação constante de Rb e, como consequência, a perda da sua função do controlo do crescimento. A inactivação de p16 é encontrada em cerca de 40-70 % dos CPNPC, sendo possível a sua relação com o prognóstico¹⁰.

A **ciclina D1** tem sobreexpressão em cerca de 30% dos CPNPC. Nos estádios precoces foi encontrada relação com mau prognóstico²².

O gene **bcl-2** codifica a proteína que bloqueia apoptose. Existem pelo menos 15 proteínas na família bcl-2. Uma, como a bcl-2

e bcl-xL têm efeito negativo na apoptose, enquanto outras, como a bax e a bak, são pró-apoptóticas. Em condições normais, estas proteínas mantêm o equilíbrio entre a morte celular e a sobrevivência através da formação de homo e heterodímeros. Factores que desviam o balanço por homodimerização de bcl-2 promovem a acumulação celular, enquanto a homodimerização de bax inicia a morte celular programada²³. Em estádios precoces, a expressão de bcl-2 foi associada ao aumento da sobrevivência aos 5 anos. Nos estádios avançados, outros estudos não encontraram diferenças na sobrevivência relacionadas com bcl-2 ou bax²³.

A sobreexpressão de **erbB1/EGFR** é encontrada em cerca de 60% dos CPNPC. O valor prognóstico permanece controverso¹⁷. Uma recente meta-análise de 16 estudos concluiu que a expressão do EGFR não é um factor de prognóstico significativo na sobrevivência, embora possa ter importância em subgrupos^{10,28}.

A expressão do EGFR no cancro do pulmão necessita de validação em grandes estudos

antes da sua introdução na prática clínica¹⁷. O VEGF é o mais potente factor de crescimento das células endoteliais.

No estágio I, os níveis intra-tumorais aumentados estão associados a pior sobrevivência⁴. No estágio I, doentes com expressão aumentada de ERCC1 mRNA têm melhor sobrevivência de que os de baixa expressão. Contudo, a alta expressão pode significar quimiorresistência e, por isso, o não benefício da quimioterapia adjuvante^{35,37}.

Factores preditivos de resposta à quimioterapia

A informação prognóstica contida em parâmetros clínicos e moleculares seleccionados em grandes grupos de doentes é utilizada para estratificação de risco e terapêutica⁴². A potencial identificação pré-terapêutica de doentes não respondedores pela medicina preditiva tem grande interesse clínico, porque ajuda a fornecer alternativas terapêuticas precoces a indivíduos de alto risco por critérios objectivos. Assim, pretende-se reduzir os riscos de uma falência terapêutica, bem como os efeitos secundários e os custos⁴².

A selecção de doentes de acordo com as características genéticas pode ajudar a definir o esquema de quimioterapia apropriado (Fig. 2). A investigação dos factores preditivos de resposta incide nas características do tumor e doente.

A quimioterapia combinada com *cisplatinum* é considerada o tratamento *standard* dos doentes com CPNPC avançado. A principal razão para a falência da terapêutica é a resistência inicial ou adquirida à quimioterapia¹⁴. A identificação de marcadores moleculares que possam prever a resposta tumoral à quimioterapia pode permitir a optimização do tratamento individual^{11,14}. A

resistência aos fármacos é um fenómeno complexo que envolve múltiplos mecanismos que não estão todos relacionados com as propriedades das células tumorais.

A influência da expressão de genes de reparação do ADN na actividade do *cisplatinum* é o protótipo de resposta preditiva à quimioterapia com base no perfil genético. A capacidade de reparação do ADN (DRC) é determinada geneticamente e modula a susceptibilidade ao cancro do pulmão e resposta à terapêutica. A ineficaz reparação do ADN pode originar instabilidade genómica adicional e maior agressividade tumoral. A evidência de que polimorfismos genéticos implicados nos cancros relacionados com o tabaco modificam as concentrações dos aductos de ADN tem sido a base para testar a relação entre os aductos do ADN *cisplatinum* e a resposta ao tratamento com *cisplatinum*³⁵.

Um SNP (*single nucleotide polymorphism*) é uma variação na sequência do ADN que ocorre quando um nucleótido simples é alterado no genoma.

A reparação subóptima do ADN pode prever uma melhor resposta ao *cisplatinum*

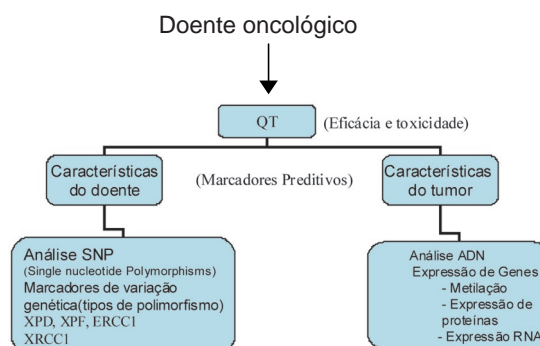


Fig. 2 – Perfil genético do doente oncológico

com sobrevivência aumentada no CPNPC avançado. A reparação do ADN lesado é um processo complexo efectuada através das vias NER (*nucleotide excision repair*) e BER (*base excision repair*). XPD e XRRC1 contêm polimorfismos que podem conferir actividade diferencial, contribuindo para a variabilidade na população geral⁴⁴. Os polimorfismos podem afectar o resultado por duas vias opostas: A reparação sub-ótima do ADN origina tumores biologicamente agressivos; pelo contrário, estes mesmos polimorfismos podem influenciar favoravelmente a resposta ao *cisplatinum* através da ineficaz remoção dos aductos ADN-*cisplatinum*.

A timidilato sintetase (TS) é uma enzima folato dependente essencial na replicação e reparação do ADN. A expressão aumentada de TS é um importante mecanismo de resistência ao pemetrexed, enquanto outros fármacos, como o CPT-11 e o paclitaxel, permanecem com alta citotoxicidade nas células com expressão aumentada de TS³⁴. Num estudo efectuado por Rosell, os doentes tratados com gemcitabina/*cisplatinum* com baixos níveis de expressão de RRM1 (*ribonucleotide reductase subunit M1*) têm significativamente maior sobrevivência que os de altos níveis (13,7 *versus* 3,6 meses).

Doentes com baixos níveis de expressão de RRM1 mRNA podem ser tratados com gemcitabina/*cisplatinum*, enquanto os que têm altos níveis são candidatos a outras combinações com *platinum*, nomeadamente vinorelbina, paclitaxel ou docetaxel³⁶.

A sobreexpressão de ERCC1 (*excision repair cross-complementing 1*) está associada a pior resposta em doentes tratados com CDDP³⁷.

Rb, p53, e bcl-2 são proteínas importantes na formação tumoral, na regulação do ciclo

celular e na morte celular programada. Estão frequentemente alteradas no CPNPC e têm sido implicadas na resistência à quimioterapia¹⁴.

Alguns estudos identificam a positividade de p53 como um factor preditivo independente da resistência da quimioterapia baseada em *cisplatinum*¹⁴. Existe discrepância entre os vários estudos que pode estar relacionada com o método de avaliação por imuno-histoquímica ou PCR.

Rosell encontrou uma associação entre a mutação do gene p53 e a má resposta ao paclitaxel num estudo de fase II em doentes com CPNPC avançado³³.

Os doentes cujos tumores são Rb negativos têm melhores respostas¹⁴.

Num estudo de Krug, a expressão de bcl-2 e bax não se correlacionou com a resposta ao tratamento com vinorelbina e docetaxel em doentes com CPNPC avançado²³.

O VEGF está associado à permeabilidade vascular, podendo influenciar a resposta à quimioterapia. Em alguns estudos, a expressão de VEGF não se correlacionou com a resposta ao tratamento²⁶.

Vários autores sugerem que doentes cujos tumores expressam diferenciação neuroendócrina podem ter melhor resposta à quimioterapia^{24,39}.

Aplicação clínica dos factores de prognóstico

Muitos doentes desejam participar na decisão terapêutica, sendo importante o conhecimento dos factores preditivos e o padrão de recorrência da doença.

O estadiamento e o *performance status* fornecem um prognóstico imperfeito.

Embora os marcadores moleculares sejam úteis na identificação e confirmação dos

processos biológicos, têm limitações, nomeadamente o manuseamento do material tumoral por laboratório especializado, e a quantidade de tecido tumoral escassa na doença avançada em tumores não ressecados⁴⁴.

A avaliação de polimorfismos genéticos como marcadores de prognóstico apenas necessita de uma amostra de sangue, podendo determinar a variação genética entre os indivíduos.

Existe no entanto uma incapacidade para definir a verdadeira influência dos factores de prognóstico, devido à heterogeneidade dos estudos.

Os marcadores moleculares são determinados com diferentes técnicas de laboratório, com marcado impacto nos resultados, por vezes contraditórios.

Ainda não há estudos prospectivos para validar os modelos preditivos identificados. São necessários novos estudos para avaliar que factores já estabelecidos com valor prognóstico são modelos úteis para estratificação clínica, e estabelecer os riscos e benefícios de determinadas terapêuticas, como a quimioterapia adjuvante após ressecção cirúrgica completa⁶.

É difícil determinar o papel da quimioterapia baseada em ensaios clínicos convencionais. Os marcadores genéticos devem ser usados para identificar subgrupos de doentes que podem ter bons resultados pela eficiência da sua própria via de reparação do ADN, ou que não terão resposta à quimioterapia³⁷.

Doentes com níveis elevados de ERCC1 não respondem ao *cisplatinum*.

A avaliação de ERCC1 e K-ras em amostras cirúrgicas pode ser benéfica para seleccionar doentes candidatos a terapêuticas adjuvantes. As mutações da β tubulina estão associadas à resistência aos taxanos.

A expressão aumentada de TS está associada à resistência ao pemetrexed.

O principal desafio é definir métodos generalizados que indiquem factores preditivos individualizados.

Bibliografia

1. Bigbee W, Herberman RB: Tumour markers and immunodiagnosis. In: Cancer Medicine. Kufe, Pollock, Wéchselbaun, Bast, Gausler, Holland, Frei (eds). BcDecker. 2003; 209-220.
2. Blackhall F, Thatcher N: Chemotherapy for advanced lung cancer. EJC 2004; 40: 2345-2348.
3. Borges M, Sculier JP, Paesmas M: Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 1996.
4. Brattstrom D, Bergqvist M, Hesselius P, et al: Elevated preoperative serum levels of angiogenic cytokines correlate to larger primary tumors and poorer survival in non-small cell lung cancer patient. Lung Cancer 2002; 37: 57-63.
5. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo V, et al: The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer 2003; 29: 303-313.
6. Brundage MD, Davis D, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. Chest 2002; 122: 1037-1057.
7. Buccheri G, Ferrigno D: Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. E Resp J 1994; 7: 1350-1364.
8. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, et al: Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17: 123-134.
9. Ferrigno D, Buccheri G, Giordano C: Neuron - Specific Enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2003; 41: 311-320.
10. Fischer JR, Lahm H: Validation on molecular and immunological factors with predictive importance in lung cancer. Lung Cancer 2004; 45(suppl.2): 5151-5161.
11. Gajra A, Tatum AH, Newmann, et al: The predictive value of neuroendocrine markers and p53 for response to chemotherapy and survival in patients with

- advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 159-165.
12. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K: Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (6th ed). DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 925-983.
13. Graziano SL, Gamble GP, Newman NB, et al: Prognostic significance of K-Ras codon 12 mutations in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 668-675.
14. Gregorc V, Ludovini V, Pistola L, et al: Relevance of p53, bcl-2 and Rb expression on resistance to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 41-48.
15. Hansen H H, Bunn PA, Kelly K: staging, staging procedures, and prognostic factors. In: *Lung cancer. Therapy annual*. MDMartin Dunitz, 2003, 21-34.
16. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhães A, et al: Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 253-267.
17. Hirsh FR, Garcia MV, Bunn PA, et al: Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3798-3807.
18. Hoang T, Xu R., Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH: Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *JCO* 2005; 23, 1: 175-183.
19. Holdenrieder S, Stieber P, Von Pawel J, et al: Early prediction of response to chemotherapy by circulating nucleosomes and Cyfra 21-1. *JCO* 2004; 22, 14s: 653.
20. Jorgensen LGM, Hansen HH, Cooper EH: Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur J Clin Oncol* 1989; 1:123-128.
21. Kawachi R, Suzukik, Kunitoh H: Prognosis of lung cancer patients with high preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) level: Are they surgical candidates? *JCO* 2004; 22, 14s: 661.
22. Keum JS, Kong G, Yang SC, et al: Cyclin D1 over expression is an indicator of poor prognosis in resectable non-small cell lung cancer. *BR. J Cancer* 1999; 81: 127-132.
23. Krug LM, Miller VA, Fillippa DA, et al: Bcl-2 and bax expression in advanced non-small cell lung cancer: lack of correlation with chemotherapy response on survival in patients treated with docetaxel plus vinorelbine. *Lung Cancer* 2003; 39: 139-143.
24. Lee JS, Yoon A, Kalapurakal SK, et al: Expression of p53 oncoprotein in non-small cell lung cancer: a favorable prognostic factor. *J Clin Oncol* 1995; 13,8: 1893-1903.
25. Lord Run, Jan Brabender J, Gandara D, et al: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-2291.
26. Ludovini V, Gregorc V, Pistola L, et al: vascular endothelial growth factor, p53, Rb, Bcl-2 expression and response to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 77-85.
27. Maesto I, Pastor M, Gómez-Codine J, et al: Pre-treatment prognostic factors for survival in small cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *An Oncol* 1997; 8: 547-553.
28. Meert AP, Martin B, Delmotte P, et al: The role of EGFR expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Resp J* 2002; 20: 975-981.
29. Mitsudomi T, Hamagima N, Ogawa M, et al: Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4055-4063.
30. Paesmas M, Sculier JP, Libert P, et al: Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariable and multivariable analysis including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *JCO* 1995; 13: 1221-1230.
31. Richardson GE, Johnson BE: The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-127. *J Clin Oncol* 1999; 17: 668-675.
32. Rosell R, Lis, Skacel Z, et al.: Prognostic impact of mutated K-Ras gen in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene* 1993; 8: 2407-2412.
33. Rosell R, Gonzalez-Larriba JL, Alberol C V, et al: Single-agent paclitaxel by 3 h infusion in the treatment of non-small cell lung cancer: links between p53 and K-ras and gene status and chemosensitivity. *Sem Onc* 1995; 22 (6, suppl 14): 12-18.

34. Rosell R, Lord RGV, Taron M et al: DNA repair and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: 217-227.
35. Rosell R, Felip E, Garcia-Campelo, et al: The biology of non-small cell lung cancer identifying new targets for rational therapy. *Lung Cancer* 2004; 46:135-148.
36. Rosell R, Taron M, Beppler G : Pharmacogenomics: Individualized Therapy. *Lung Cancer* 2003; 41 (suppl 3): S78.
37. Rosell R, Taron M, Ariza A, et al : Molecular Predictors of Response to Chemotherapy in Lung Cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (suppl 1):20-27.
38. Schiller JH, Adak, Feins RH, et al: Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small cell lung cancer on E4592: a laboratory ancillary study on a Eastern Cooperative Oncology Group prospective randomized trial of post operative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 448-457.
39. Schlensener JT, Tazelaar HD, Jung SH, et al: neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1284-1291.
40. Sculier JP, Paesmas M, Libert P et al: Long-term survival after chemotherapy containing platinum derivatives in patients with advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1342-1347.
41. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M: Prognostic factors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996; 15: 67-77.
42. Valet GK, Tárnok A: Cytomics in predictive medicine. *Cytometry Part B* 2003; 53B :1-3.
43. Vansteenkiste J, Buccheri G, Carney D, et al.: Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Eur Resp Rev* 2002; 12, 84:156-171.
44. Wei Zhou, Gurubhagavatula S, Liu G, et al: XPD and XRCC1 Genetic Polymorphisms are prognostic Factors in Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum Chemotherapy. *JCO* 2004; 22: 2594-2601.